

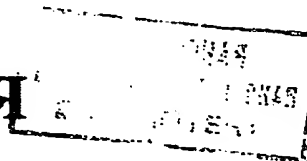


Комитет Российской Федерации
по патентам и товарным знакам

(19) RU (11) 2003332 C1
(51) 5 A 61 K 31/505

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



1

(21) 4702930/14
(22) 09.06.89
(46) 30.11.93 Бюл. № 43-44
(71) Ростовский медицинский институт
(72) Каржищенко НН; Страдомский Б.В.; Макляков
Ю.С.; Саенко Н.Ю.
(73) Страдомский Борис Витальевич; Макляков
Юрий Степанович
(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ**
(57) Изобретение относится к области медицины,
преимущественно к психофармакологии, и может

2

найти применение при лечении депрессивных состояний. Способ позволяет повысить эффективность лечения депрессивных состояний. Способ позволяет повысить эффективность лечения депрессивных состояний, снизить побочные эффекты и токсичность депрессивных состояний, снизить побочные эффекты и токсичность антидепрессивных препаратов, расширить спектр их психотропной активности. Для этого в качестве средства для лечения депрессий используют уридин 1 табл.

(19) RU (11) 2003332 C1

Изобретение относится к области медицины, в частности к психофармакологии, и найдет применение при лечении депрессивных состояний.

Настоятельная необходимость изыскания новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств для лечения депрессивных состояний обусловлена значительной частотой их распространения.

В настоящее время в медицинской практике применяется ряд антидепрессивных препаратов: трициклических, тетрациклических, бициклических и ингибиторов МАО, но тем не менее проблемы фармакотерапии депрессий далеко еще не разрешены, т.е. используемые препараты недостаточно совершенны, они эффективны не у всех больных, их лечебный эффект недостаточно стойок, кроме того, они могут вызывать побочные эффекты.

Проведенными исследованиями по патентной и научно-медицинской литературе выявлен ряд лекарственных средств для лечения депрессивных состояний.

Известно средство — ниламид — из группы ингибиторов МАО, применяемое в дозе 0,05–0,35 г в сутки. Применяется при лечении депрессивных состояний с преобладанием заторможенности, астенических явлений, вялости, апатии, а также при купировании реактивных состояний психоневрозов. Однако в качестве побочных эффектов можно отметить колебания артериального давления, тахикардию, бессонницу, головокружения, головные боли, запоры, задержки мочеиспускания (Г.А.Бурназян. Психофармакотерапия. Ереван, 1985).

Известно лекарственное средство — амитриптилин — из группы трициклических антидепрессантов, применяемое в дозе 0,025–0,3 г в сутки (Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. И.С.Чакмана. Киев, 1987). Показаниями к применению являются: циркулярная депрессия, депрессивное состояние, в пределах периодической шизофрении с лараноидной, галлюцинаторной и другой продуктивной симптоматикой, при наличии астено-депрессивного, ипохондрического и тревожно-депрессивного синдромов, а также при реактивных и невротических депрессиях. Однако при использовании амитриптилина возможны следующие нежелательные эффекты: сонливость, головокружение, головные боли, сухость слизистой рта, тошнота, анорексия, возбуждение, тремор в конечностях, потливость и кожные высыпания, запоры, парестезии, тахикардия, нарушения аккомодации, повышение

внутриглазного давления (Г.А.Бурназян. Психофармакотерапия. Ереван, 1985).

Базовым объектом, взятым за прототип, является имипрамин из группы трициклических антидепрессантов. Он используется следующим образом: лекарственное средство применяется как внутрь, так и внутримышечно в начальных дозах 0,05–0,075 г в день в два приема, затем дозу увеличивают на 0,025–0,05 г в день до 0,2 г внутрь. В оптимальных терапевтических дозах применяют в течение 1–2 недель. Имипрамин эффективен при лечении депрессивных состояний различной этиологии. Наиболее показанными считаются выраженные депрессии в рамках маниакально-депрессивного психоза, циклотимии, периодической шизофрении. Показан при реактивной депрессии, астено-депрессивных, астено-ипохондрических состояниях. Однако для имипрамина свойственен ряд побочных эффектов: головная боль, жажда, тремор, бессонница, кожный зуд, гипергидроз. Часть осложнений (например, синусовая тахикардия, запоры, нарушения аккомодации, сухость во рту) связаны с холинолитическими свойствами трициклических антидепрессантов, в том числе имипрамина и амитриптилина. Кроме того, могут возникать при отмене или передозировке психотические расстройства в виде делирия, спутанности сознания, гипоманиакальных состояний.

Целью изобретения является повышение эффективности купирования депрессивных состояний, снижение побочных эффектов, снижение токсичности препарата, расширение психотропной активности.

Поставленная цель достигается путем использования в качестве антидепрессивного средства — уридина.

Уридин — N-гликозид пириимидинового основания урацила, в котором 1-й углеродный атом рибозы связан гликозидной связью с N-1 урацила. Уридин является эндогенным соединением и входит в состав нуклеиновых кислот и некоторых ферментов (например, УДФГ — пирофосфорилазы). Уридин является основной формой транспорта пириимидиновых производных в организме и активно захватывается мозгом, где из него могут синтезироваться и другие пириимидиновые нуклеозиды и нуклеотиды. В качестве реактива уридин производят как зарубежные фирмы ("Serva", ФРГ; "Reanal", ВНР и др.), так и в Советском Союзе ("БИОЛАР", ЛатвССР). Уридин используется в биохимических и микробиологических исследованиях как предшественник пириимидиновых нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

В качестве лекарственного средства для лечения депрессивных состояний уридин никогда не применялся.

Экспериментальная апробация применения уридина осуществлялась на кафедре фармакологии и клинической фармакологии РОДНИИ на белых мышках-самцах – тетрагибридах СВВА, массой 22–24 г. Животных разделяли на 7 групп по 10 мышей в каждой группе. Животным 1–3 групп в течение 5 дней (2 раза в сутки в течение 4 дней, на 5-й день – 1 раз) вводили внутривенно водный раствор уридина из расчета дозы последнего 12 мг/кг массы тела. Животным 4–7 групп, являющихся контрольными, по аналогичной схеме вводили воду. Спустя 1 ч после последнего (на 5-й день) введения уридина или воды животным вводили резерпин (1 и 4 группы), апоморфин (2 и 5 группы), клофелин (3 и 6 группы) или воду (7 группа). Резерпин вводили внутривенно в дозе 2,5 мг/кг, апоморфин вводили подкожно в дозе 25 мг/кг, клофелин вводили внутривенно в дозе 0,5 мг/кг. Через 1 ч после введения резерпина, апоморфина, клофелина или воды проводили измерение ректальной температуры у мышей. Резерпин, апоморфин и клофелин вызывали у животных гипотермию (сравнение 4–6 групп с 7-й). Пятидневное введение уридина в дозе 12 мг/кг вызывало статически достоверное уменьшение гипотермии, вызываемой резерпином, апоморфином или клофелином (1–3 группы животных) (см. таблицу).

Уменьшение гипотермии, вызванной резерпином, апоморфином или клофелином, является характерной особенностью действия антидепрессантов при их хроническом введении и служит тестом их скрининга (М.Д.Машковский, Н.И.Андреева, С.М.Головина. Сближение фармакологических эффектов типичных и атипичных антидепрессантов при их повторном введении. Нейрофармакология антидепрессантов. М., 1984, с. 111–119).

По сравнению с прототипом уридин обладает следующими преимуществами с прототипом – имипрамином. Доза, вызывающая гибель 50% животных при од-

нократном введении (ЛД₅₀), составляет для уридина более 500 мг/кг при внутривенном введении мышам и крысам (И.О.Петерсон и др. Результаты исследования острой и хронической токсичности уридина и инозина. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига, 1987, с. 132–137). В то же время, ЛД₅₀ для имипрамина составляет при внутривенном введении мышам и крысам 35 и 22 мг/кг соответственно (F.Hauschild. Pharmacologie und Grundlagen der Toxikologie. – Leipzig, 1960. – 879).

У уридина не выявлено прямого влияния на ацетилхолинергические процессы (Б.В.Страдомский. Влияние уридина на моноаминергические и холинергические медиаторные системы. – Депонир. в ВИНТИ, № 6321-В 86). В то же время у прототипа уридина – имипрамина за счет его центрального и периферического холинолитического действия отмечен ряд нежелательных побочных эффектов, упомянутых выше (М.Д.Машковский, Н.И.Андреева, А.И.Пожелаева. Фармакология антидепрессантов. – М., 1983).

Уридин отвечает требованиям, предъявляемым в настоящее время к психотропным препаратам и свидетельствующим о необходимости изыскания таких лекарственных средств, которые одновременно обладали бы как антидепрессивной, так и транквилизирующей активностью (Ю.А.Александровский, Г.Г.Незнамов. Есть ли у транквилизаторов антидепрессивный эффект? Нейрофармакология антидепрессантов. М., 1984, с. 175–184). т.к. уридин проявляет выраженные анксиолитические свойства в экспериментах на животных (N.N.Karklschenko, V.V.Stradomsky, V.V.Choronko. Uridine: possible endogenous anxiolytic // Molecular basis of neural function (Abstracts of the 6 General Meeting of the European Society for Neurochemistry). – Prague, 1986. – P. 429).

Уридин апробирован на кафедре фармакологии и клинической фармакологии Ростовского медицинского института. (56) Бурназян Г.А. Психотерапия. Ереван, 1985, с. 93.

Влияние пятидневного введения уридина на гипотермию,
вызванную резерпином, апоморфином, клофелином

Курсовое введение	Резерпин, 2,5 мг/кг внутрибрюшно	Апоморфин, 25 мг/кг подкожно	Клофелин, 0,5 мг/кг внутрибрюшно
Вода	$35,3 \pm 0,21^\circ$	$32,6 \pm 0,27^\circ$	$32,9 \pm 0,11^\circ$
Уридин (12 мг/кг)	$36,0 \pm 0,21^\circ$ $P < 0,02$	$33,6 \pm 0,29^\circ$ $P < 0,01$	$33,5 \pm 0,25^\circ$ $P < 0,05$

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Применение уридина в качестве средства для лечения депрессий.

Редактор Т Пилипенко	Составитель Техред М.Моргентал	Корректор В Петраш
Заказ 3291	Тираж НПО "Поиск" Роспатента 113035. Москва, Ж-35. Раушская наб. 4/5	Подписное

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.